



TITLE:

Hypoxia-inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Sowa, Terumasa

CITATION:

Sowa, Terumasa. Hypoxia-inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-07-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20614>

RIGHT:

Hypoxia- inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression" Terumasa Sowa, Toshi Menju, Toyofumi F. Chen-Yoshikawa, Koji Takahashi, Shigeto Nishikawa, Takao Nakanishi, Kei Shikuma, Hideki Motoyama, Kyoko Hijiya, Akihiro Aoyama, Toshihiko Sato, Makoto Sonobe, Hiroshi Harada, Hiroshi Date (Cancer Medicine 2017; 6(1):288-297). doi: 10.1002/cam4.991

京都大学	博士（医学）	氏 名	曾 和 晃 正
論文題目	Hypoxia-inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression（低酸素誘導性因子は、炭酸脱水素酵素 IX の誘導により、肺がんの抗がん剤耐性を惹起する）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>肺がんは、日本および世界におけるがんによる死亡のうち、最も多い原因疾患である。肺がんに対する治療として、手術療法、抗がん剤治療、放射線治療が主として行われており、早期肺がんは主として手術治療で根治可能なことが多い。しかし、進行肺がん、特に縦隔リンパ節転移を伴う N2、stageⅢA 非小細胞肺がんは、上記治療法による集学的治療により一定の予後改善を得られつつあるが、その効果はいまだ十分とは言えず、その原因の一つとして抗がん剤耐性が挙げられる。</p> <p>近年、がん細胞周囲環境が、がん細胞内の様々な代謝経路に影響を与え、それが治療効果に関連すると報告されている。今回、がん細胞周囲の低酸素環境が肺がんにおける糖代謝、細胞内 pH 制御に影響を及ぼし、抗がん剤耐性および肺がん切除後予後に関連するという仮説を立てて研究を行った。</p> <p>まず、A549 肺がん細胞株を用いて in vitro の実験を行った。A549 に低酸素刺激を加え、Hypoxia inducible factor 1α (HIF1α) 発現が亢進すること、解糖系亢進の指標の一つである Glucose transporter 1 (GLUT1) 、および細胞内低pHを是正するCarbonic anhydrase IX (CAIX) 発現が亢進すること証明した。GLUT1 と CAIX の発現は、HIF 阻害剤 YC-1 および、siRNA による HIF1α の knock down により抑制され、これらが HIF1 依存的に制御されていることを証明した。さらに細胞外フラックスアナライザーを用いて、A549 において HIF1α の発現が解糖を亢進することも証明した。</p> <p>次に、低酸素により誘導される HIF1α、CAIX が抗がん剤感受性に及ぼす影響を検討した。正常酸素濃度において、A549 に変異型 HIF1α を過剰発現させたところ抗がん剤ビノレルビンに対する耐性が増加した。また低酸素環境において、shRNA ベクターによる HIF1α の knock down によりビノレルビンに対する感受性が改善した。さらに、低酸素環境において、siRNA による CAIX の knock down によりビノレルビンに対する感受性が改善した。以上より A549 において、低酸素により誘導される HIF1α およびこれに誘導される CAIX が抗がん剤耐性を誘導すること、その阻害により感受性が改善されることを証明した。</p> <p>最後に上記因子の発現と臨床的予後の関連について検討を行った。縦隔リンパ節転移を伴う N2、stageⅢA 非小細胞肺がん患者のうち、2006 年から 2014 年に術前化学放射線療法後に当科で肺切除術を施行した 26 例において、切除標本における HIF-1α、GLUT1、CAIX 発現を免疫染色にて評価し、予後との関連を検討した。HIF-1α、GLUT1、CAIX 陽性群は、全生存率において陰性群と比較して有意差をもって予後不良であった。(P=0.037, P=0.005, P<0.001)</p> <p>結論として、低酸素環境により誘導される HIF1α は解糖を亢進し、細胞内低 pH を是正する CAIX を誘導した。さらにこれらの因子は抗がん剤耐性を誘導した。臨床的には、進行肺がんにおいて、術前治療後切除症例における上記因子の発現は予後不良因子であった。さらなる研究において、これらの因子の阻害による治療効果および予後改善が期待できると考えられた。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>進行肺がんは現在においても根治困難な疾患であるが、その原因の一つとして抗がん剤耐性が挙げられる。今回、がん細胞周囲の低酸素環境が肺がんにおける糖代謝、細胞内 pH 制御に影響を及ぼし、抗がん剤耐性および予後に関連するという仮説を立てて研究を行った。</p> <p>A549 肺がん細胞株を用いた実験にて、低酸素刺激が Hypoxia inducible factor 1 (HIF1)α発現を亢進し、それにより解糖亢進の指標 Glucose transporter 1 (GLUT1) 、細胞内低 pH を是正する Carbonic anhydrase IX (CAIX)の発現が亢進すること証明した。また、HIF1α、CAIX が抗がん剤耐性を誘導し、その阻害により感受性が改善されることを証明した。さらに HIF1α、GLUT1、CAIX の発現は、N2、stageⅢA 非小細胞肺がん患者のうち、術前化学放射線療法後の肺切除術症例の全生存率において、有意に予後不良因子であった。</p> <p>結論として、低酸素環境により誘導される HIF1αは解糖を亢進し、細胞内低 pH を是正する CAIX を誘導した。さらにこれらの因子は抗がん剤耐性を誘導した。臨床的には、進行肺がんにおいて、術前治療後切除症例における上記因子の発現は予後不良因子であった。これらの因子の阻害による治療効果および予後改善が期待できると考えられた。</p> <p>以上の研究は、低酸素環境が肺がんの抗がん剤耐性を引き起こすメカニズムの解明に貢献し、肺がん治療の向上と予後改善に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 6 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			